

变应性鼻炎合并哮喘特异性免疫治疗起始阶段成人与儿童患者不良反应的观察与分析

张琍凤¹, 高翔¹, 林航^{1*}, 周慧敏¹, 范心怡¹, 尚士朋²

¹青岛大学附属医院, 变态(过敏)反应科, 山东 青岛

²青岛大学医学部, 山东 青岛

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月9日

摘要

目的: 观察对尘螨过敏的变应性鼻炎伴哮喘的患者特异性免疫治疗期间的不良反应, 对成人和儿童患者的不良反应情况进行分析。方法: 选取2018年7月到2019年9月期间就诊青岛大学附属医院变态(过敏)反应科, 年龄在5~55岁的124例变应性鼻炎伴哮喘患者为研究对象, 分为儿童组和成人组, 采用标准化屋尘螨变应原进行免疫治疗, 首先采取常规治疗, 遇不良反应者根据情况给予分针、退针或减量注射。在起始阶段(即剂量递增阶段)内, 统计注射针次及不良反应发生情况, 进行对比分析。结果: 124例患者包括72例儿童与52例成人, 接受免疫治疗注射总针数1792针, 不良反应总计253针次, 发生率14.12%, 其中局部不良反应发生率为11.44%, 全身不良反应发生率2.68%。儿童组局部不良反应发生率为9.65%, 成人组为14.07%, 两组比较存在统计学差异($P < 0.05$); 儿童组全身不良反应发生率为3.84%, 成人组为0.97%, 两组比较存在统计学差异($P < 0.05$)。结论: 在变应性鼻炎伴哮喘的患者采用皮下注射特异性免疫治疗的剂量递增阶段, 成人患者局部不良反应发生率高于儿童患者, 而儿童的全身不良反应发生率高于成人患者。

关键词

特异性免疫治疗, 变应性鼻炎, 儿童, 成人, 不良反应

Observation and Analysis of Adverse Effects in Adult and Childhood Patients with Allergic Rhinitis with Asthma at the Initiation of Specific Immunotherapy

Lifeng Zhang¹, Xiang Gao¹, Hang Lin^{1*}, Huimin Zhou¹, Xinyi Fan¹, Shipeng Shang²

¹Allergy Department, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者 Email: qdfyallergy2018@163.com

文章引用: 张琍凤, 高翔, 林航, 周慧敏, 范心怡, 尚士朋. 变应性鼻炎合并哮喘特异性免疫治疗起始阶段成人与儿童患者不良反应的观察与分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 145-151. DOI: 10.12677/acm.2023.131023

Abstract

Objective: To observe adverse reactions during sub-cutaneous specific immunotherapy (SCIT) in mite allergic children and adults who have rhinitis with asthma and analyze the deference between them. **Method:** Data were collected and analyzed in 124 patients who were prescribed sub-cutaneous specific immunotherapy from July 2018 to September 2019 who were aged 5 to 55 and had rhinitis with asthma. They were divided into children group and adult group according their age. SCIT with standardized house-dust mite extract was administrated to the groups with allergy to dust mite by positive results from SPT (skin-prick test) or serum IgE. The immediate and late adverse reactions after each allergen injection during dose-increase phase of immunotherapy treatment were monitored. **Result:** Among 1792 injections of 124 patients who received SCIT, adverse reactions occurred in 253 (14.12%), local immediate and late reactions were shown in 11.44% and systemic reactions in 2.68%. The prevalence of local adverse reaction in children was 9.65% and in adults was 14.07% ($P < 0.05$). The prevalence of systemic adverse reaction in children was 3.84% and in adults was 0.97% ($P < 0.01$). The difference of incidence of local or systemic adverse reaction was significant between the two groups. **Conclusions:** The prevalence of systemic reactions in children was significantly higher than that in adults whereas higher in adults than children in local reactions during up-dosing phase of conventional immunotherapy.

Keywords

Specific Immunotherapy, Allergic Rhinitis, Children, Adults, Adverse Reaction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在我国, 变应性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)或伴哮喘(Asthma)的患者中, 尘螨过敏是最常见原因[1]。有明确变应原引起的患者通过采取变应原特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, SIT), 可改变变应性体质, 通过改变对变应原的耐受性而达到从根本上控制疾病的效果, 近年来的多项研究证实了 SIT 对变应性鼻炎及轻中度过敏性哮喘有良好的效果和安全性[2]。变应性鼻炎对 10%~30%成年人及 40%儿童造成困扰[3]。本次研究我们对就诊我科的变应性鼻炎伴哮喘患者, 采用标准化屋尘螨提取液皮下注射免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)的方法, 通过分组观察递增阶段每次免疫注射后的不良反应发生情况, 对比成人与儿童对 SCIT 的耐受性的不同表现, 以便实施更安全的治疗和进行精细化护理。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集 2018 年 10 月至 2019 年 9 月青岛大学附属医院变态(过敏)反应科门诊治疗 124 例临床诊断为变应性鼻炎伴哮喘的患者的临床资料, 其中男 74 例, 女 50 例; 儿童(年龄 5~14 岁)72 例, 成人(年龄 16~58

岁) 52 例进行研究。全部病例经变应原皮肤点刺试验为屋尘螨和/或粉尘螨过敏(++以上), 或血清学检测屋尘螨和/或粉尘螨特异性 IgE (sIgE) (Phaidia 公司)检测结果均在 2 级以上, 有哮喘者需完全控制 1 个月以上, 肺功能检查 FEV1/FVC (forced vital capacity 用力肺活量)值达预计值 92% 以上, 第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1), 最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)值均达到预计值 80% 以上, 开始进行皮下注射免疫治疗。本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会制定的伦理学标准, 得到该委员会批准, 研究征得受试对象或者受试对象监护人的知情同意, 并与其签署临床研究知情同意书。

2.2. 方法

2.2.1. 治疗方法

采用标准化屋尘螨变应原提取液(丹麦 ALK-Abello 生产), 常规免疫治疗方案, 以药液剂量 20 SQ-U 为起始剂量, 每周注射 1 针, 剂量递增, 在第 15 周达到维持剂量 100,000 SQ-U 后进入剂量维持阶段, 此后每 4~6 周注射一次, 每次剂量均为 100,000 SQ-U, 疗程至少 3 年。本次研究选取剂量递增阶段作为观察时段。

2.2.2. 观察评估标准

每次注射后至少留观 30 min, 观察局部反应和全身反应并记录。根据欧洲变态反应与临床免疫学会 (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI)推荐的不良反应分级及治疗指南[4]所描述: 注射治疗的局部反应包括风团、红晕、硬结、皮疹、瘙痒, 红晕风团直径 < 40 mm 为轻度反应, 如风团直径 \geq 40 mm, 超过 15 分钟后出现为中度不良反应; 肿胀、硬结直径 \geq 40 mm, 立刻发生或 15 分钟内出现, 为严重不良反应[5]。全身反应指发生在注射局部以外的任何部位的任何症状, 按轻重分五级: 零级, 无症状或症状与免疫治疗无关; 一级, 局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(PEF 自基线下降<20%); 二级, 发生缓慢(>15 分钟), 局部或全身荨麻疹, 和(或)中度哮喘(PEF 自基线下降<40%); 三级, 快速发生(<15 分钟), 全身荨麻疹, 血管神经性水肿或严重哮喘(PEF 自基线下降>40%); 四级(过敏性休克), 迅速发生的瘙痒、潮红、全身荨麻疹、喘鸣(血管性水肿)、哮喘发作、低血压等。不良反应发生在 30 min 内为速发不良反应, 30 min 后为迟发不良反应。

2.2.3. 不良反应的观察与记录

每次治疗前后测量 PEF 并记录, 一旦患者出现不良反应, 相应的对局部风团红晕给予测量, 询问瘙痒程度并记录; 观察全身反应, 如荨麻疹范围, 咳嗽喘息程度, 眼部症状, 必要时测血压、脉搏, 随时通知医师进行对症处理; 询问记录离院期间出现的不良反应, 以便及时了解迟发反应情况并处理。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS21.0 统计学软件进行分析。本研究中检测指标的数据资料用率表示, 成人组与儿童组间不良反应发生率的差异比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组皮下免疫治疗的不良反应发生率比较

3.1.1. 总体不良反应发生率

表 1 所示, 124 例患者包括 72 例儿童与 52 例成人, 接受免疫治疗注射总针数 1792 针, 不良反应总计 253 针次, 发生率 14.12%, 其中局部不良反应发生率为 11.44%, 全身不良反应发生率 2.68%。

3.1.2. 儿童组不良反应发生率

表 1 所示, 72 例儿童组起始阶段共注射 1067 针, 局部不良反应发生率 9.65%, 全身不良反应发生率

3.84%，不良反应多发生于注射剂量 4000 SQ-U 到 100,000 SQ-U 之间。表 2 所示，速发局部反应 92 针次，表现为局部痒、风团、红晕、硬结，迟发局部不良反应 11 针次。速发全身不良反应 25 针次，迟发全身不良反应 16 针次，表现为咳嗽、流涕、喘憋、眼结膜充血、流泪、眼睑水肿或变暗(图 1)，PEF 值下降，所有全身不良反应均为一级或二级反应。

3.1.3. 成人组不良反应发生率

表 1 所示，52 例成人起始段共注射 725 针次，局部不良反应发生率 14.07%，全身不良反应发生率 0.97%，不良反应多发生于注射剂量 10,000 SQ-U 到 100,000 SQ-U 之间。表 2 所示，速发局部反应 88 针次，表现为局部痒、风团、红晕、硬结；迟发局部不良反应 14 针次。速发全身反应 6 针次，表现为咳嗽、流涕、鼻塞(图 1)，迟发全身不良反应 1 针次，所有全身不良反应均为一级不良反应。

3.1.4. 儿童组与成人组局部不良反应发生率比较

表 2 所示，儿童组和成人组局部不良反应发生率分别为 9.65% 和 14.07%，比较有统计学差异($P < 0.05$)，成人组的局部不良反应发生率高于儿童组。儿童组和成人组相比，速发局部不良反应的发生率有统计学差异(均 $P < 0.05$)，成人组的速发局部不良反应发生率高于儿童组。

3.1.5. 儿童组与成人组全身不良反应发生率比较

表 2 所示，儿童组和成人组全身不良反应发生率分别为 3.84% 和 0.92%，比较有统计学差异($P < 0.05$)，儿童组的全身不良反应发生率高于成人组。儿童组和成人组相比，速发全身不良反应和迟发全身不良反应的发生率均有统计学差异(均 $P < 0.05$)，儿童组的发生率均高于成人组。

Table 1. Information of adverse reactions of immunotherapy in pediatric and adult groups [n(%)]

表 1. 儿童组与成人组免疫治疗的不良反应基本情况[n(%)]

分组	例数	针次	局部不良反应针次	全身不良反应针次	总不良反应针次
儿童	72	1067	103 (9.65%)	41 (3.84%)	144 (13.49%)
成人	52	725	102 (14.07%)	7 (0.97%)	109 (15.03%)
X ² 值			8.31	13.71	0.84
P 值			0.0048*	0.0002*	0.36

* $P < 0.05$.

Table 2. Comparison of adverse effects of immunotherapy in adults and children [n(%)]

表 2. 成人与儿童免疫治疗不良反应发生率对比[n(%)]

分组	例数	针次	局部不良反应		全身不良反应	
			速发	迟发	速发	迟发
儿童	72	1067	92 (8.62%)	11 (1.03%)	25 (2.34%)	16 (1.50%)
成人	52	725	88 (12.14%)	14 (1.93%)	6 (0.83%)	1 (0.14%)
X ² 值			5.91	2.54	5.83	8.52
P 值			0.015*	0.111	0.016*	0.003*

* $P < 0.05$.

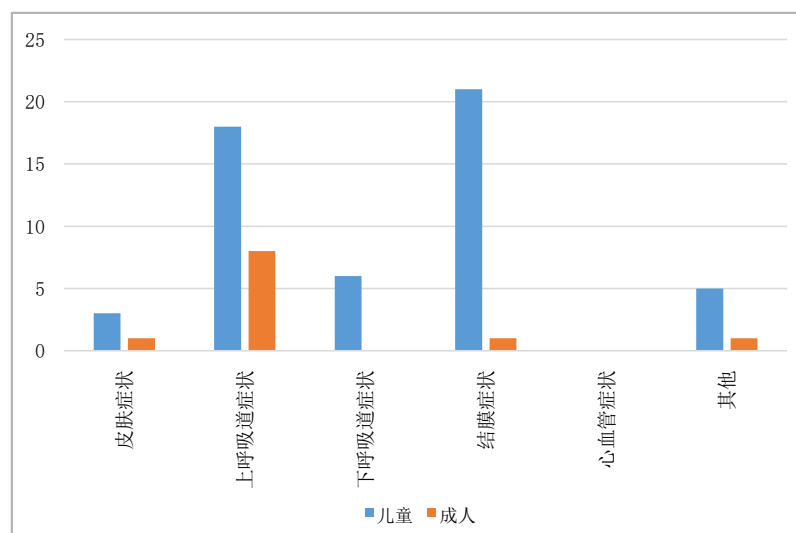


Figure 1. Comparison of systemic adverse reaction symptoms in children and adults
图 1. 儿童与成人全身不良反应症状比较

3.2. 不良反应处理

3.2.1. 不良反应的预防

每次注射前测量 PEF 值(L/min), 达不到预计值得 80% 以上暂不予以注射治疗, 查找 PEF 值下降原因, 遵医嘱给与布地奈德混悬液、沙丁胺醇吸入溶液、吸入用异丙托溴铵溶液雾化吸入治疗, 达到要求后再行治疗。每次注射前保证患者口服抗过敏药, 以预防减轻不良反应。严格按医嘱进行注射治疗, 杜绝因操作原因引起的不良反应。注射后嘱患者勿剧烈活动, 观察 30 min 后测 PEF 值是否在安全值范围内, 观察局部有无红肿痒痛情况, 询问患者全身感受。诊区备好抢救器材及药物, 按不良反应发生级别对症处理[6]。

3.2.2. 不良反应的处理措施

对于局部反应, 轻度者如无任何不适, 可以不采取干预措施, 注意观察有无加重迹象; 中重度者给予冰袋冷敷, 口服抗组胺药, 在注射部位近心端结扎, 下次注射时根据情况予以分针注射, 或退一步剂量, 局部肾上腺素封闭, 涂搽类固醇软膏等[1]。有一例男性患者(21 岁), 注射至 10,000 SQ-U 时, 出现迟发局部反应, 局部重度肿胀, 硬结直径超过 200 mm, 给患者持续冷敷, 口服抗组胺药, 局部涂抹糖皮质激素类膏剂, 接下来给予减量分针注射, 在反应明显减轻后增加剂量, 已到维持阶段, 未再发生不良反应。对于全身反应, 速发性全身反应中的儿童患者表现为咳嗽、喘憋、鼻塞流涕、流泪, 发生反应之后, 给予口服抗组胺药, 咳嗽喘息比较明显者给予布地奈德混悬液 + 硫酸沙丁胺醇 + 异丙托溴铵溶液雾化吸入 20 min, 复测 PEF 至预计值 80% 以上, 下次减量及分针注射。我们有 3~5 例儿童患者注射至 100,000 SQ-U-1,000,000 SQ-U 时发生不耐受, 给予反复退针, 分针, 直至无不良反应后再继续疗程。

4. 讨论

SCIT 是对过敏患者用其过敏的抗原物质以逐渐增加皮下注射剂量的形式让患者反复接触过敏原, 使机体免疫系统逐渐适应, 最终对外界环境中的过敏原刺激产生免疫耐受, 从而达到控制或减轻过敏症状的对因治疗方法[7]。变应性鼻炎的规范治疗方法还包括避免接触变应原、据医嘱使用抗组胺药、吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)、对患者进行健康教育等[1]。SCIT 的机制与其他治疗不同, 所以在

抗原诱导几天产生免疫耐受的过程中, 不良反应不能完全避免。大多数局部反应发生在剂量递增阶段, 全身反应大多发生在维持阶段[5]。因此需要密切观察治疗期间的不良反应的发生情况, 严防过敏反应引起的过敏性休克, 气道水肿等致命性反应, 保证免疫治疗的顺利进行。如果变应性鼻炎患者伴哮喘, 应为轻中度哮喘, 并已完全控制的情况下才能进行免疫治疗。本次研究, 我们选取的是递增阶段, 常规治疗, 并且是变应性鼻炎伴哮喘的患者入组, 严格按照《过敏性鼻炎皮下免疫治疗的临床操作规范》进行操作, 尽量消除可控因素的干扰, 对临床结果进行分析。

本研究对患者的分析中, 通过对患者的观察与询问, 绝大多数患者有轻微注射处红晕, 直径 < 10 mm, 患者没有任何不适感受(如痛、痒等), 而未收入不良反应的统计量。李勇[8]介绍 SCIT 局部不良反应发生率为 80%, 在对患者进行调查中, 82% 的患者认为局部不良反应没有明显感受或只是轻度困扰, 高于本研究局部不良反应发生率 11.44%。Nacaroglu [9]等分析的 SCIT 不良反应发生率局部反应为 11.9%, 与我们的研究基本一致; 全身不良反应为 4.7%, 本研究结果为 2.68%, 低于该报道, 但本研究与冯仙等[10]报道的全身不良反应发生率 2.29% 较为接近。

有关儿童与成人不良反应比较的报道较少, 向莉等[11]对 24 例哮喘患儿的特异性免疫治疗的耐受性研究指出患儿全身不良反应发生率为 3.70%, 局部不良反应 14.87%, 与我们儿童不良反应结果相比, 全身反应发生率基本一致, 局部反应发生率略高。冯仙等[10]的报道成人全身不良反应针次发生率为 1.67%, 未成年人为 2.90%, 两者全身反应发生率比较有统计学意义。我们在对儿童和成人治疗的比较中发现儿童的全身不良反应发生率高于成人, 更多患儿因全身反应诉求帮助, 特别是速发不良反应, 成人则更多有局部反应并报告给研究者。影响不良反应发生的因素有很多。尹佳等指出[5], SCIT 的局部不良反应发生的影响因素包括: 患者自身因素, 如年龄、体质状态、消毒剂过敏、运动状态、饮食饮酒; 疫苗因素; 环境因素; 医疗技术因素, 注射部位过浅、对患者的教育(基本常识、正确处理局部反应及心理指导)。全身不良反应的发生机制尚不清楚, 可能与肥大细胞、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等使用有关。在发生全身不良反应的危险因素中, 女性较男性易发生, 年龄与反应的发生无较强相关性, 另外, 哮喘比单纯鼻炎患者不良反应的发生危险性高[12], 与高敏感体质、过敏原提纯度及治疗途径、剂量错误、药物应用(β 受体阻滞剂)、过量饮酒、剧烈运动等有关。

随着国内外皮下免疫治疗研究的不断进展, 医护人员在临床实践中已对特异性免疫治疗的不良反应发生有了更加深入的认识。我们结合实际情况得出的研究结果与一些报道略有不同, 关于这点我们也在不断的思考总结中。SCIT 的不良反应发生在儿童与成人中的差异受多种因素影响, 儿童全身反应发生相对较多, 考虑是否年龄因素有关, 是否因为儿童免疫力较低; 成人局部不良反应报告相对较多, 考虑个人主观感受影响及个体依从性差异。对于这些问题, 还需结合儿童与成人免疫学特点的不同进一步深入研究, 收集更多样本, 总结经验, 提高个性化治疗的安全性和有效性, 为临床实践提供依据。

基金项目

山东省自然科学基金(ZR2020MH167), 青岛西海岸新区 2020 年度科技惠民专项(2020-59)。

参考文献

- [1] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015(8): 379-404.
- [2] Canonica, G.W., Bousquet, J., Casale, T., et al. (2009) Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*, **64**, 1-59. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02309.x>
- [3] Canonica, G.W. (2011) History of the World Allergy Organization: Innovation in Continuity 2008-2009. *World Allergy Organization Journal*, **4**, 188-192. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318238f58f>
- [4] Alvarez-Cuesta, E., Bousquet, J., Canonica, G.W., et al. (2006) Standards for Practical Allergen-Specific Immunotherapy.

-
- rapy. *Allergy*, **61**, 1-3. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01219.1.x>
- [5] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的安全性[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24(1): 1-14.
- [6] 尹佳. 北京协和医院变应原制剂应用指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014.
- [7] Yukselen, A. (2016) Allergen-Specific Immunotherapy in Pediatric Allergic Asthma. *Asia Pacific Allergy*, **6**, 139-148. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.3.139>
- [8] 李勇. 变应性鼻炎免疫治疗共识及相关进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(4): 15-21.
- [9] Nacaroglu, H.T., Erdem, S.B., Sumer, O., *et al.* (2016) Local and Systemic Reactions to Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **116**, 349-353. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.015>
- [10] 冯仙, 刘琢扶, 顾泓, 等. 变应性鼻炎患者皮下特异性免疫治疗的全身不良反应情况分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2019, 19(4): 262-266.
- [11] 向莉, 申昆玲, 张鸿燕, 等. 哮喘患儿对标准化尘螨特异性免疫治疗剂量递增阶段的耐受性[J]. 中国实用儿科杂志, 2006(12): 924-926.
- [12] Nettis, E., Giordano, D., Pannofino, A., *et al.* (2002) Safety of Inhalant Allergen Immunotherapy with Mass Units-Standardized Extracts. *Clinical & Experimental Allergy*, **32**, 1745-1749. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01544.x>